

02-B-226 WO/JP

MICROREACTOR

DI

Publication number: JP2003526359 (T)

Publication date: 2003-09-09

Inventor(s):

Applicant(s):

Classification:

- International:

G01N33/53; B01F5/02; B01F5/06; B01F13/00; B01J19/00;
 B01J19/24; B81B1/00; B81B7/04; C12M1/00; C12M3/00;
 C12P1/00; C12P21/00; G01N37/00; G01N33/53; B01F5/02;
 B01F5/06; B01F13/00; B01J19/00; B01J19/24; B81B1/00;
 B81B7/00; C12M1/00; C12M3/00; C12P1/00; C12P21/00;
 G01N37/00; (IPC1-7): C12M1/00; B01J19/00; B01J19/24;
 B81B1/00; B81B7/04; C12P1/00; C12P21/00; G01N33/53;
 G01N37/00

- European:

B01F13/00M2B; B01F5/02C; B01F5/06B3B; B01J19/00R;
 C12M3/00

Application number: JP20010566805T 20010309

Priority number(s): US20000188275P 20000310; WO2001US07679 20010309

Also published as

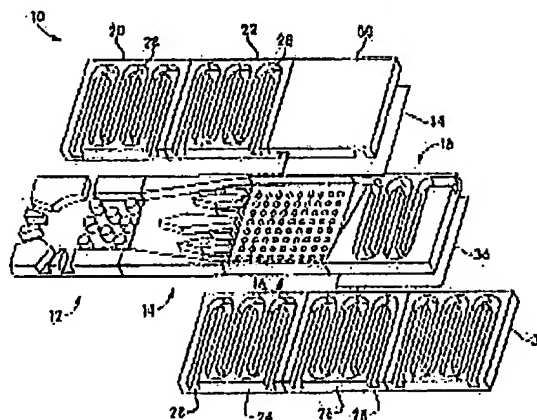
WO0168257 (A1)
 US7485454 (B1)
 EP1265708 (A1)
 EP1265708 (A4)
 CN1441703 (A)

more >>

Abstract not available for JP 2003526359 (T)

Abstract of corresponding document: WO 0168257 (A1)

Chemical and biological reactors, including microreactors, are provided. Exemplary reactors include a plurality of reactors operable in parallel, where each reactor has a small volume, and together, the reactors produce a large volume of product. Reaction systems can include mixing chambers (12), heating/dispersion units (14), reaction chambers (16), and separation units (18). Components of the reactors can be readily formed from a variety of materials. For example, they can be etched from silicon. Components are connectable to and separable from each other to form a variety of types of reactors, and the reactors can be attachable to and separable from each other to add significant flexibility in parallel and/or series reactor operations.



Data supplied from the esp@cenet database — Worldwide

D1

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2003-526359

(P2003-526359A)

(43) 公表日 平成15年9月9日(2003.9.9)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	チーコード* (参考)
C 1 2 M 1/00		C 1 2 M 1/00	C 4 B 0 2 9
B 0 1 J 19/00		B 0 1 J 19/00	Z 4 B 0 6 4
	3 2 1		3 2 1 4 G 0 7 5
19/24		19/24	Z
B 8 1 B 1/00		B 8 1 B 1/00	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 35 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2001-566805(P2001-566805)
 (86) (22) 出願日 平成13年3月9日(2001.3.9)
 (85) 翻訳文提出日 平成14年9月5日(2002.9.5)
 (86) 国際出願番号 PCT/US 01/07679
 (87) 国際公開番号 WO 01/068257
 (87) 国際公開日 平成13年9月20日(2001.9.20)
 (31) 優先権主張番号 60/188,275
 (32) 優先日 平成12年3月10日(2000.3.10)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

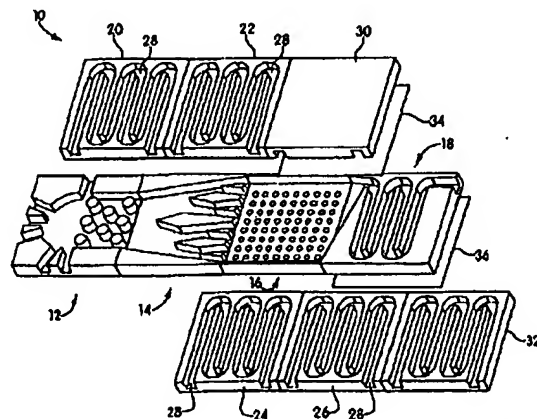
(71) 出願人 バイオプロセッサーズ・コーポレーション
 アメリカ合衆国マサチューセッツ州01801,
 ウォバーン, カボット・ロード 35-シー
 (72) 発明者 ジュリイ, アンドレイ・ザルール
 アメリカ合衆国カリフォルニア州94608,
 エメリーヴィル, クリスティー・アベニュー
 6400, ナンバー 3107
 (72) 発明者 アンジェリノ, マーク・ディー
 アメリカ合衆国マサチューセッツ州02139,
 ケンブリッジ, ヒングラム・ストリート
 28, ナンバー 1
 (74) 代理人 弁理士 社本 一夫 (外5名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 マイクロリアクター

(57) 【要約】

マイクロリアクターを含む化学又は生物学的反応器 (リアクター) が提供される。例示的な反応器は、並列に作動可能な複数の反応器を包含し、各々の反応器の容量は小さく、それが一緒になって、反応器が大量の生成物を生産する。反応システムは混合室 (12)、加熱/分散単位 (14)、反応室 (16)、分離単位 (16) を包含できる。反応器の構成要素は様々な材料から容易に形成することができる。例えば、それらをシリコンからエッチングして作ることができる。構成要素は互いに着脱可能であり、様々な種類の反応器を形成することができる。反応器は互いに取り付け可能であり、かつ分離可能であり、並列及び/又は直列での反応器の作動に大きな柔軟性をもたらす。



【特許請求の範囲】

【請求項1】 1ml未満の容積を有するチャンバー、化学的又は生物学的出発物質の供給源に接続可能な上記チャンバーへの入口、及び出発物質を伴う化学的又は生物学的反応の生成物の放出のための上記チャンバーの出口、を包含する反応ユニット；並びに

1リットルより大きな容積を有し、上記反応チャンバーの出口へ接続可能な収集チャンバー；

を備える化学又は生化学反応器。

【請求項2】 反応チャンバーの容積が約100マイクロリットル未満である請求項1の反応器。

【請求項3】 反応チャンバーの容積が約10マイクロリットル未満である請求項1の反応器。

【請求項4】 反応チャンバーの容積が約5マイクロリットル未満である請求項1の反応器。

【請求項5】 反応チャンバーの容積が約1マイクロリットル未満である請求項1の反応器。

【請求項6】 反応ユニットが物体のエッチングされた部分から構成される請求項1の反応器。

【請求項7】 反応ユニットのチャンバーがエッチングされたシリコンから構成される請求項6の反応器。

【請求項8】 収集チャンバーがエッチングされたシリコンから構成される上記請求項の何れかの反応器。

【請求項9】 反応チャンバーの入口へ流体接続可能な混合ユニットをさらに備える上記請求項の何れかの反応器。

【請求項10】 反応チャンバーの入口に接続可能な1つの出口、その出口とそれぞれ流体接続する複数の入口、及び複数の入口と1つの出口との間の混合チャンバーを、混合ユニットが包含する請求項9の反応器。

【請求項11】 混合ユニットの混合チャンバーが能動的混合要素を含まない請求項10の反応器。

【請求項12】 混合室が複数の入口を介して供給される複数の反応物流体を混合させ、それらの流体内に乱流を生じさせるように構成、配置され、それにより反応物流体を混合し、反応物流体混合物を混合チャンバーの出口を介して出す、請求項11の反応器。

【請求項13】 混合ユニットが、一本の流体流路をその複数の入口と1つの出口との間に、そしてその流路中を流れる流体を混合するよう構成された複数の障害物を流路中に、包含する請求項12の反応器。

【請求項14】 混合ユニットが反応ユニットに着脱可能である請求項9-13の何れかの反応器。

【請求項15】 混合チャンバーが複数の入口及び1つの出口の間に1リットル未満の容積を有する請求項9-14の何れかの反応器。

【請求項16】 混合チャンバーが複数の入口及び1つの出口の間に10マイクロリットル未満の容積を有する請求項9-14の何れかの反応器。

【請求項17】 入口と、反応チャンバーの入口に接続可能な出口とを有し、かつ反応チャンバーに対して脱着可能である加熱ユニット；をさらに備える請求項1-8の何れかの反応器。

【請求項18】 入口と、反応チャンバーの入口へ流体接続可能な出口とを有し、かつ反応チャンバーに対して脱着可能である加熱ユニット；をさらに備える請求項1-8の何れかの反応器。

【請求項19】 加熱ユニットが1つの入口と、その入口へ流体接続された複数の出口とを包含する請求項18の反応器。

【請求項20】 入口と、反応チャンバーの入口に接続可能な出口とを有し、かつ反応チャンバーに対して脱着可能である加熱・分散ユニット；をさらに備える請求項1-8の何れかの反応器。

【請求項21】 加熱・分散ユニットが、1つの入口と、その入口に接続された複数の出口とを包含する請求項20の反応器。

【請求項22】 1つの混合チャンバーと接続した複数の入口を有し、その混合チャンバーが1つの出口と接続した混合ユニット；をさらに備え、加熱・分散ユニットの複数の出口が反応器の入口に接続可能であり、かつ加熱・分散ユニット

の入口が混合ユニットの出口に接続可能である、請求項21の反応器。

【請求項23】 分散ユニットが、そのユニットから複数の出口を介して出る液体を約30℃の温度に維持するように構成、配置されている請求項18-22の何れかの反応器。

【請求項24】 反応チャンバーが細胞培養のために構成、配置される上記請求項の何れかの反応器。

【請求項25】 反応チャンバーが細胞を固定化するため適合された表面を有する請求項24の反応器。

【請求項26】 入口と出口とを有し、その入口が反応チャンバーの出口と接続可能である分離ユニット；をさらに備える上記請求項の何れかの反応器。

【請求項27】 分離ユニットが反応チャンバーに対して着脱可能である請求項26の反応器。

【請求項28】 分離ユニットが：反応チャンバーの出口へ接続可能な入口；キャリア流体出口；入口をキャリア流体出口と接続する流体路；及び、入口から流体キャリア出口へ流れる流体と接触するように置かれたサイズ選択性膜；を包含する請求項26又は27の反応器。

【請求項29】 入口から流体流通出口へ流れる流体と接するように置かれた第1側面と、生成物抽出溶媒流路を部分的に画定する裏側の第2側面とを有する請求項28の反応器。

【請求項30】 キャリア流体出口が、反応キャリア流体をリサイクルするため回収コンテナに接続可能である請求項28又は29の反応器。

【請求項31】 温度、pH、酸素濃度、又は圧力のセンサーの少なくとも一つをさらに備える上記請求項の何れかの反応器。

【請求項32】 温度、pH、及び酸素濃度各々のセンサーを備える請求項31の反応器。

【請求項33】 互いに着脱可能であり、並列に作動するよう構成、配置される複数の反応チャンバーを包含する上記請求項の何れかの反応器。

【請求項34】 並列に作動するよう構成された少なくとも10個の反応チャンバーを備える請求項33の反応器。

【請求項35】 並列に作動するよう構成された少なくとも100個の反応チャンバーを備える請求項33の反応器。

【請求項36】 並列に作動するよう構成された少なくとも500個の反応チャンバーを備える請求項33の反応器。

【請求項37】 並列に作動するよう構成された少なくとも1,000個の反応チャンバーを備える請求項33の反応器。

【請求項38】 並列に作動するよう構成された少なくとも10,000個の反応チャンバーを備える請求項33の反応器。

【請求項39】 それぞれが1ml未満の容積を有し、並列に作動できる複数の反応チャンバーで化学的又は生物学的反応を実施し；そして

その反応の生成物を複数の反応チャンバーから同時に、1リットルをこえる容積を有する収集チャンバーへ排出する；
ことを含む方法。

【請求項40】 反応が細胞培養、触媒反応、医薬品の生産、有害化学品の生産、又は戦争用薬剤の化学的無害化の一つである請求項39の方法。

【請求項41】 反応が細胞培養を伴う請求項40の方法。

【請求項42】 フィードストリームを、固定化細胞を渡って通過させ、回収チャンバーでタンパク質である生成物を回収する請求項41の方法。

【請求項43】 少なくとも10個の反応チャンバーで並列に化学的又は生物学的反応を行い；各々の反応チャンバーから回収チャンバーへ生成物を排出する；
ことを含む請求項39-42の何れかの方法。

【請求項44】 少なくとも100個の反応チャンバーで並列に化学的又は生物学的反応を行い；各々の反応チャンバーから回収チャンバーへ生成物を排出する；
ことを含む請求項39-42の何れかの方法。

【請求項45】 少なくとも500個の反応チャンバーで並列に化学的又は生物学的反応を行い；各々の反応チャンバーから回収チャンバーへ生成物を排出する；
ことを含む請求項39-42の何れかの方法。

【請求項46】 少なくとも1,000個の反応チャンバーで並列に化学的又は生物学的反応を行い；各々の反応チャンバーから回収チャンバーへ生成物を排出

する；ことを含む請求項39-42の何れかの方法。

【請求項47】 少なくとも10個の個別の化学又は生化学反応器であって、並列に作動するよう構成、配置され、非並列型の作動状態に分離可能かつ並列での作動のため互いに再取り付け可能であり、各々が10ml未満の容積である反応チャンバーを包含する上記反応器；

を備えた化学又は生化学反応器システム。

【請求項48】 化学又は生化学反応器システムであって：

化学又は生化学的な反応物の複数の供給源に接続可能な複数の入口と、1つの出口とを包含する混合チャンバー；及び

混合チャンバーに脱着可能である反応チャンバーであって、容積が1ml未満であり、混合チャンバーの出口へ着脱可能である上記チャンバーへの入口と、出発物質を伴う化学的又は生物学的反応の生成物の放出のための上記チャンバーの出口とを有する上記反応チャンバー；

を備えた上記システム。

【発明の詳細な説明】

【0001】

発明の分野

本発明は、一般に化学又は生化学マイクロリアクターに関し、より詳細には化学的又は生化学的反応の生成物の生産のためのマイクロリアクターに関し、並列に作動するよう構成された個別のマイクロリアクターが複数集合したものを含む。

【0002】

発明の背景

化学又は生化学反応の生成物の生産のため、多様な反応システムが知られている。触媒を伴う化学プラント、生化学的発酵槽、医薬品生産プラント、及び多くの他のシステムがよく知られている。

【0003】

必ずしも生成物の生産のためではないが、化学及び生化学反応を組み込むシステムも知られている。例えば、血液を含む体液中の様々な分析物（例えば、酸素、グルコースなど）を検出するための連続流通システムがよく知られている。

【0004】

これら及びその他のシステムの多くでは、システムの能力（システムが生産、処理、又は分析するように設計された材料の容積）は、反応物、生成物、又は処理若しくは分析されることが望ましい分析物の容積に従って調節される。例えば、大規模な化学品又は医薬品生産では、一般に反応器（リアクター）をできる限り大きくして、できる限り大量の生成物を生じさせる。逆に、臨床診断の多くの場面では、できる限り小さな生理学的試料から（例えば血液の小さな一滴から）できる限り多くの情報を得ることが望まれ、センサーの反応チャンバーのサイズを最小にすることが目標である。小規模の反応システムの例（臨床診断及びその他の応用で使用されるものを含む）の幾つかについて以下に述べる。

【0005】

米国特許第5,387,329号（F o o sら；1995年2月7日）明細書は、血液試料中の酸素レベルを検知するための平面型臨床センサーの広範な使用

を記載する。

【0006】

米国特許第5,985,119号(Zanzucchiら;1999年11月16日)明細書は、液体分配システムで合成過程を行う小さい反応セルを記載する。異化反応、同化反応、酸化、還元、DNA合成などを含む様々な化学反応が記載されている。

【0007】

米国特許第5,674,742号(Northrupら;1997年10月7日)明細書は、マイクロリットルからピコリットルの試料の操作、反応、及び検出のための集積型微細加工装置を記載する。その記載によれば、このシステムは生化学反応、特にDNAベースの反応(例えばポリメラーゼ連鎖反応(PCR))に適している。

【0008】

米国特許第5,993,750号(Ghoshら;1999年11月30日)明細書は集積型微細セラミック化学プラントを記載し、そのプラントは、未加工の状態では複数のセラミック層から形成された単一のセラミック体を有し、セラミック層が合わせて焼結されて、混合チャンバーと、流体を輸送及び反応させる通路と、混合した化学品を輸送して装置から出す手段とを画定する。

【0009】

典型的には、生化学的な処理は興味のある物質を生産する生きた微生物(細胞)の使用を伴う。生化学的及び生物医学的処理は、世界中の薬、タンパク質及び原料アミノ酸の総生産の約50%を占める。現在、製薬産業での研究開発(R&D)予算の約90%がバイオテクノロジーの領域に費やされている。

【0010】

現在、バイオリアクター(発酵槽)には幾つかの重大な運転上の限界がある。最も重要なのは反応器の最大サイズであり、通気性、栄養分の分配、及び熱移動性に結びつく。発酵が進行する間、細胞の成長速度が加速し、必要な栄養分と酸素を供給するのに必要とされる手段により、細胞が含有されている容器に物理的及び機械的な制約が生じる。非効率的な混合と低い物質移動速度とを補うため、

強力で費用のかかる駆動装置が必要とされる。それに加え、細胞の代謝が加速するにつれて、細胞は熱の生成を増加させ、その熱はプロセスから放散される必要がある。

【0011】

プロセス及び容器（熱交換器を含有する）の熱移動特性は、可能である反応規模に重大な制約を課す（表1）。個々の熱負荷及び動力の要求は反応に特有ではあるが、大腸菌の発酵の場合のように（表1）、一般的に反応の規模は $\sim 10\text{ m}^3$ で限界に近づく。発散させる熱量は、プロセス及び容器の伝熱係数の限界により過剰となる。従って、容器及びプロセスのシステムで温度が上昇する。残念なことに、生物学的組織では生存のための温度の上限がしばしば比較的低い（多くの場合 45°C より低い）。それに加え、栄養分と酸素とを分散させるために動力が消費され、温度制御のために冷却剤が必要とされるため、この方法は経済的に実行不可能となる（表1）。

【0012】

【表1】

表1 大腸菌についての酸素及び熱移動の必要：規模の影響

OTR (mmol/L·h)	容量 ^a (m ³)	圧力 (psig)	動力 (hp)	熱負荷 (Btu/h)	冷却剤 ^b (°F)
150	1	15	5.0	84 000	40
200	1	25	4.9	107 000	40
300	1	35	7.1	161 000	40
400	1	35	6.9	208 000	40
150	10	15	50.2	884 000	40
200	10	25	50.0	1 078 000	40
300	10	35	75.7	1 621 000	22
400	10	35	77.0	2 096 000	5

a 液体の容量

b 冷却剤の流れは容器1m³について35 gal/分、
容器1m³について100 gal/分。

c Charles, M., Wilson, J. Fermentor Design ; Bioprosesse Engineering;
Lydersen, B.K., D'Elia, N.A., Nelson, K.L., 編集;
John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994

【0013】

反応器の規模拡大性とは別に、従来の発酵槽の設計にはその他の欠点がある。この方法がバッチ及びセミバッチの性質であるため、生成物の処理能力が低い。また、反応パラメータの複雑性及び連立性、並びにこれらのパラメータについて狭い範囲の要求により、システムの制御が困難となる。システムの内部では、混合の力学 (mixture dynamics) により栄養分と酸素の分配が不均一となるため、栄養分又は酸素が不十分であるという特徴のあるポケットがブロス中に生じ、細胞の死滅に帰着する。最後に、できる限り均一な溶液を生産するために使用する攪拌 (典型的には、細胞と、酸素及び栄養分の供給との両者を同時に混合する、回転翼の列を伴う) により、細胞膜を破碎し変成を起こす可能性のある高度の変形が引き起こされる。

【0014】

様々な化学及び生化学反応のため、有用である多様な反応器が様々なサイズの規模で存在するが、当該技術では反応器の改良の必要が存在する。とりわけ製薬及び生物医学産業が益々バイオプロセスにシフトするにつれて、特に、バイオリアクターの設計を大きく改善することが現在必要とされている。

【0015】

本発明の要旨

本発明は、小規模な化学又は生化学反応に関連するシステム、方法、及び反応器を提供する。

【0016】

一つの観点では、本発明は化学又は生化学反応器を提供する。この反応器は、容積が1ミリリットル未満であるチャンバーを含む反応ユニット (装置) を包含する。このチャンバーは、化学的又は生物学的な出発材料の供給源と接続可能な入口と、出発材料を伴う化学的又は生物学的反応の生成物の放出のための出口とを包含する。収集チャンバーは反応チャンバーの出口と接続可能である。収集チャンバーの容積は1リットルより大きい。

【0017】

別の観点では、本発明は化学又は生化学反応器システムを伴う。このシステムは混合チャンバーを包含し、その混合チャンバーは、化学的又は生物学的反応物

の複数の供給源と接続可能な複数の入口と、1つの出口とを包含する。反応チャンバーは混合チャンバーに対し着脱可能であり、その容積は1ミリリットル以下である。反応チャンバーは、混合チャンバーの出口に着脱可能な入口と、出発材料を伴う化学的又は生物学的反応の生成物の放出のための出口とを含む。

【0018】

別の観点では、本発明は方法を提供する。一つの方法は、並列に作動可能な複数の反応チャンバーで化学的又は生物学的反応を行うことを含み、各々の反応チャンバーの容積は1ミリリットル未満である。反応生成物は同時に、複数の反応チャンバーから容積が1リットルより大きい収集チャンバーへ排出される。

【0019】

本発明のその他の利点、新規な特徴、及び目的は、添付の図と合わせて考慮する場合、以下の本発明の詳細な説明から明らかとなるが、図は概略的なものであり、一定の縮尺で描くことを意図したものではない。これらの図では、様々な図で説明する同一の又はほぼ同一の構成要素各々が単一の数字で表現されている。明瞭にする目的のため、あらゆる図であらゆる構成要素に標識付けがなされているわけではなく、当業者が本発明を理解するのに説明が必要でない場合には、本発明の実施態様各々のあらゆる構成要素が示されているわけではない。

【0020】

発明の詳細な説明

本発明は、様々な非常に小規模の技術に用いることができる化学又は生化学反応器を提供する。一つの実施態様では、本発明のマイクロリアクターは、大きさが数ミリメートルから数センチメートルの基盤（マトリックス）を備え、数百ミクロンのオーダーの寸法の反応路を含有する。興味のある反応物をこれらの微小路を通して流し、混合し、一緒に反応させる。生成物をシステム内で回収、分離、及び処理することができる。一つのマイクロリアクターが保持及び反応可能な興味のある物質は数マイクロリットルにすぎないが、該技術により容易に規模を拡大でき、著しい並列化が可能である。酸素及び栄養分の分配を促進することにより、本発明のマイクロリアクターは細胞の生存度という点で性能向上を示す。マイクロリアクターのジオメトリーは細胞の天然の環境によく似ており、それに

より、高表面積の薄層界面を通して酸素及び栄養分の拡散移動が起こる。

【0021】

処理能力に関しては、多くのマイクロリアクターの配列を並列にすることができ、現在の容器で可能なレベルを超えた能力を生じ、バッチ法で得られるより生成物の質を均一にすることができる。それに加え、実験チャンバーで典型的に行われる反応規模に生産能力を維持することにより、利点が得られる。一般に、熱及び物質移動の連立したパラメータをある方法のためラボスケールで決めても、そのパラメータは容積に比例しない。従来の反応器では、容積の大きさが生産のため1,000-1,000,000倍に増加すると、これらのパラメータには再評価が必要であり、大きな資本の投資をしばしば伴う。小さい生産容積を使用することにより（ただし並列になっているが）、現在のスケールアップのスキームの費用を削減する。

【0022】

さらに、この方法を簡単なプラットフォーム（例えば、シリコンウエハーといったエッチングされた物）で実行することができる。半導体製造の努力がチャネルの寸法の縮小に向けられており、これらの生産設備の過剰能力（使用されていない、より大きい寸法のための装置）を使用する機会が提供される。これらのユニットの大量生産を非常に低い費用で行うことができ、典型的には、多くの反応器、例えば数千の反応器の配列を、通常のバイオリアクター一つより安い価格で作ることができる。

【0023】

以下、図1を参照し、本発明の一つの実施態様による化学又は生化学反応器を概略的に説明する。図1の反応器は、具体的には細胞培養のためのマイクロバイオリアクターである。これは例として示しているに過ぎないことが理解されるべきであり、本発明はこの実施態様に制限されない。例えば、本発明のシステムを医薬品の生産、有害化学品の生産、又は戦争用薬剤の化学的無害化のために適応させることができる。

【0024】

マイクロリアクター10は4つの一般的なユニットを包含する。混合ユニット

12、加熱／分散ユニット14、反応ユニット16、及び分離ユニット18である。つまり、説明されるこの実施態様では、混合、加熱、反応、生成の過程が連続して実行される。示してはいないが、圧力、温度、pH、及び酸素センサーを包含することができ、例えばシステムの監視及び制御のためネットワーク中に埋め込むことができる。連続した型式により、多工程の化学合成において幾つかの反応ユニットを連続させる機会、精製工程を幾つかのレベルに増やす機会、及び微量分析ユニットの機会も提供される。

【0025】

図1は、マイクロリアクター10を拡大図で示す。図に説明するように、ユニット14及び16の各々（それぞれ加熱／拡散及び反応ユニット）は少なくとも一つの隣接した温度制御要素20-26を含み、温度制御流体を流すことのできる溝28を含む。図に説明するように、温度制御ユニット20及び24はユニット14の上下に置かれ、ユニット22及び26はユニット16の上下に置かれている。分離ユニット18は上下の抽出溶媒流体ユニット30及び32をそれぞれ含み、ユニット31及び32はユニット18から膜34及び36によりそれぞれ分離されている。

【0026】

以下、図2を参照し、反応器10を集合した通りに説明する。マイクロリアクター10の個々のユニットを、以下に、より詳細に記載する。

図3を参照し、混合ユニット12を説明する。混合ユニット12は、出発物質又は反応物の均一な混合物を供給するよう設計され、その混合物は反応ユニットに場合により加熱／分散ユニットを経て供給される。マイクロバイオリアクターの特定の例では、十分な栄養分と酸素とを有する均一なブロス、を、要求されるpHで細胞に供給するよう混合ユニット12が設計される。

【0027】

混合過程に合わせ同時に細胞に栄養分を与えるというよりはむしろ、この過程を予備段階で行い、次に、細胞を固定化した反応段階に与えられる。この態様では、細胞に混合による剪断応力がかかることがなく、栄養分所要量の均一な混合物が保証される。

【0028】

反応器のその他の構成要素の場合と同様に、混合ユニット12を任意の従来の方法を用いて製造することができる。好ましい実施態様では、このユニットは既知の方法（例えばリソグラフィー）により基板（例えばシリコン）にエッチングされる。混合ユニット12又は本発明のシステムのその他の構成要素の原料となる、その他の材料も加工することができ、その材料はガラス、熔融シリカ、石英、セラミックス、又は適切なプラスチックを含む。シリコンが好ましい。混合ユニットは、任意の様々な反応物及び／又は流体キャリアを受け入れることのできる複数の入口40-50を包含する。6つの入口を図で説明しているが、本質的には1から数千の何れの数でも提供することができる。典型的には、所定の反応のために必要とされる入口は10未満である。混合ユニット12は、1つの出口52、及び複数の入口と1つの出口との間の混合チャンバー54を包含し、入口を通して供給される複数の反応物流体を合体させるように構成され配置されている。混合チャンバーに能動的混合要素がないことは、説明する実施態様の特徴である。その代わり混合チャンバーは、入口を介して供給される流体に乱流がおきるよう構成されており、それにより能動的な混合をすることなく流体を混合し、流体混合物を出口を介して出す。具体的には、混合ユニットは流路に複数の障害物56を包含し、それにより流路中を流れる流体物の混合が起きる。これらの障害物は、本質的に何れの幾何学的な配置であってもよい。図で説明するように、これらは小さな柱（ピラー）の輪郭を示し、流体が入口から混合チャンバーを通過して出口へ進む際に、流体は必ずその周りで乱流を起こしながら流れる。ここで使用される“能動的混合要素”とは、反応チャンバー自体に対して可動、つまり反応チャンバーを規定する壁に対して可動である羽根、攪拌器等といった混合要素を定義することが意図されている。

【0029】

混合チャンバーの容積、つまり入口と出口の間の混合ユニットの内部容積は、好ましい実施態様では非常に小さい場合がある。具体的には、混合チャンバーの容積は一般的に1リットル未満であり、好ましくは100マイクロリットル未満であり、一部の実施態様では10マイクロリットル未満である。このチャンバー

の容積が約5マイクロリットル未満、又は約1マイクロリットル未満でさえもありうる。

【0030】

具体的には、説明するマイクロバイオリアクターでは、6つの分離したフィードストリームが圧力下において混合チャンバーに注ぐ。1つのフィードストリームが、細胞の必要とする気体酸素(O_2)を供給する。pHを変えるためストリーム1つずつが二酸化炭素(CO_2)と窒素とを供給する。残りの3つの経路は溶媒と栄養分とを含むブロスを供給する。後者のストリームの内の一つを、システムにとって必要な任意の追加のもの(例えば消泡剤)を供給するために使用することができる。ブロス中で細胞に損傷を与える可能性のある気泡(bubble)又は泡(foam)の生成を防ぐため、消泡剤が時々必要とされる。様々なストリームをチャンバーへ与えることにより、異なるストリームの混合によって充分な乱れが起きる。微細流体装置中の流れには、層流の形成を示す低いレイノルズ数という特徴がある。注入ストリームにより生じる乱流によって、層流が発達する前に充分に混合がなされるが、層流の混合を促進するため、予備混合チャンバーを通り過ぎるストリームの流路にピロン的な(pilon-like)障害物56が設置されている。主ストリームをサブストリームに分割し、続いて再び統合するため、流路に乱れが導入され、簡単な拡散とは違う機構を用いてさらなる混合を容易にする。この混合場の長さは、システムの要求に応じて長くすることもできるし短くすることもできる。

【0031】

以下、図4を参照し、加熱/分散ユニット14を示す。ユニット14を、本発明のその他の構成要素について上に記載したように形成することができる。分散が望ましい以下に記載の実施態様では、ユニット14が、複数の出口62へ流体接続する入口60を包含する。作動中、混合ユニットを出る均一な流体のストリーム(示している特定のマイクロバイオリアクターの実施態様では栄養分を与えるブロス(feed broth))が分散マトリックスに入り、この分散マトリックスは、分離した出口62へ向かう分離した流路にストリームを分ける複数の障害物によって画定される。分散マトリックスは2つの温度制御要素20及び

24に挟まれており、図に説明するように温度制御要素はシリコンにエッチングされた流体流通溝28を包含する。制御ユニット24はユニット14の下に置かれ、そしてエッチングされた溝28はユニット14の底面により密閉されている。制御要素20は、その底面が拡散ユニット14の上面を密閉し画定するように、ユニット14の上に置かれている。溝28を密閉するため、ユニット20の上面にカバー（示されていない）を設置することができる。

【0032】

ストリームの分割は、前の場合（図3）のように混合のためというよりはむしろ、次の単位操作の反応チャンバーへ入る媒質を分散させるためである。通常の反応器システムでは、触媒を含有する密な材料の周りの流体の流れにより、目的とする反応が起きる。しかし、流体が均等に分散せずにチャンバーに入る場合、流体は低抵抗の進路を通して反応器を通過し、十分に活性な表面領域が使用されない。本発明の場合では、次の段階における反応器の効率を最適化するため、分散がなされる。

【0033】

このユニットの加熱機能に関しては、プラットフォームが、小型化された通常の熱交換器として機能する。中央のプラットフォームの上下両方にあるエッチングされたシリコンプラットフォームは、加熱された流体を運ぶよう働く。典型的には、細胞には $\sim 30^{\circ}\text{C}$ の温度の環境が必要である。クロス流通溝の上下両方にあるエッチングされた蛇行経路を流れる流体が、シリコンの薄層を通じてクロスを加熱する。上部及び下部の熱交換器における流体の温度を、クロスにとって適当な温度を保つために修正することができる。それに加え、加熱負荷を増やすためにプラットフォームを延長することができる。

【0034】

加熱／分散ユニットの組み合わせを示したが、ユニット14は分散ユニット又は加熱ユニットの何れか一方でもよい。例えば温度制御をせずに、示すような分散を提供することができる。その代わりに、分散の必要がないならば（入口60を単一の出口62と接続することができ、その出口は、図に示す出口より大きくなる。）、加熱ユニットを提供することができる。同様に冷却が望ましい場合に

は、冷却ユニットを提供することができる。加熱する場合であっても冷却する場合であっても、ユニット20及び24は任意の温度制御流体を運ぶことができる。

【0035】

以下、図5を参照し、温度制御ユニット22及び26を含有する反応チャンバー16を拡大図で示す。ユニット22及び26は、図4に示すユニット20及び24と同じであってよく、ユニット22は反応チャンバー16の上面を画定する。反応ユニット16は、出口72へ流体接続する入口70と、それらの間に画定される反応チャンバーとを包含する。本発明のマイクロリアクターの実施態様では、反応チャンバーの容積は1ミリリットル以下、又は他のより低い容積であり、より低い容積については混合ユニット12に関連して前述した通りである。入口70は化学的又は生物学的な出発物質の供給源に接続可能であり、その出発物質は場合により混合ユニット12及び加熱／分散ユニット14により供給され、出口72がチャンバー内で起きる化学的又は生物学的反応の生成物（出発物質を伴う）を放出するよう設計される。ユニット16を前述の材料から形成することができる。

【0036】

反応ユニットは、該方法の核心である。このユニットは生物学的又は製薬学的反応のため交換可能であるよう設計されているが、示している特定の応用は細胞培養を目的とする。前のユニットの場合と同様に、熱交換プラットフォームといった温度制御ユニットが中央の反応チャンバーを挟む。熱交換器は反応ユニットの温度を、細胞プロセスについて記載したのと同じ温度に維持する。

【0037】

このユニットの特徴は、担持マトリックス上での不均一反応である。細胞の培養にとって適当なpH、O₂濃度、及び温度で、細胞への栄養分の供給（フィード）が反応チャンバーへ入る。細胞は、表面官能基化及び引き続く反応、又はホスト膜内の捕捉のいずれかにより位置74に固定化されており、フィードストリームによって提供される栄養分を代謝して、生成物であるタンパク質を生産する。初期の反応プラットフォームは、反応チャンバーの上面と底面の両方にある細

胞の二次元的な配列であってもよい。この配置は、このユニットを通じた大きな圧損を避けるためであり、圧損は流れにとって有害である。

【0038】

このユニットにおいて、酸素及び栄養分は、流通するストリームから固定化細胞へ拡散する。次に、細胞が栄養分の供給を代謝し、流通するストリーム中に運び去られるタンパク質を生産する。そして流通するストリームが第四のチャンバーに入り、そこで溶液からタンパク質が取り出される。

【0039】

再び図1を参照すると、拡散ユニット14が、反応チャンバー16中の位置74各々に渡って、均質に分けられた流体の流れ（細胞培養の場合には酸素及び栄養分といった反応物の流体）をどのように生じているかがわかる。

【0040】

以下、図6を参照し、分離ユニット18を拡大図でより詳細に示す。分離ユニット18は、出口82へ接続される入口80と、入口を出口と接続する流体路84とを含む中央のユニットを画定する。本発明のその他の構成要素について前述したのと同様にユニット18を加工することができ、好ましくはエッチングされたシリコンである。流体路84がこのユニットの上下両方で露出するよう、流体路がユニット18の厚みを完全に貫通することが望ましい場合がある。構造上の強度を維持するためには、図で示すように経路84をある程度まで、ただしユニット18を完全に貫かないようにエッチングすることができ、複数の穴又は溝を経路の底面を貫いて形成して、経路の底面をこのユニットの下領域に露出させることができる。入口80は、反応チャンバー16の出口と接続可能であり、出口82はキャリア流体の回収のためコンテナと接続可能である。

【0041】

図に示した実施態様では、膜34及び36が流体路84の露出した一部を覆っており、流体路が図に示すように上側と下側とで接している。膜34及び／又は36は分離に適切な任意の膜であってよく、つまり生成物が、流出液つまりキャリア流体の出口82に至る経路の膜を介して抽出される。当業者は、サイズ選択性膜、イオン膜等を含む多様な適切な膜を認識するであろう。上下の抽出溶媒流

体ユニット30及び32は、エッチングされたシリコンを含む前述の材料から構成されることができ、その各々が、入口88を出口90に接続する流体路86を包含する。分離ユニットを組み立てる場合、流体路86が経路84と重なるように位置合わせすることが好ましい。この様に、ユニット30及び32の溝86中を流通する溶媒の2つのストリームが、ユニット18の溝84中の流体の流れと逆方向に流れ、流体は膜34及び36のみによって分離されている。これにより、向流のタンジェンシャルフローフィルトレーション膜（クロスフロー膜）システムが確立される。濃度勾配により、生成物が溝84から、ユニット30又は32の溝86中で流通する溶媒ストリームへ、選択的に抽出される。生成物はユニット30又は32の出口90を介してコンテナ（示していない）中に回収され、そのコンテナの容積は1Lより大きい場合がある。出口90はキャリア流体出口を画定し、流体路は、ユニット18の入口80をユニット30及び32のキャリア流体出口90と接続するが、その接続は膜34及び36のみにより切断されている。反応キャリア流体をリサイクルするため、キャリア流体出口82を回収コンテナに接続可能にできる。マイクロバイオリアクターの例では、残存酸素及び栄養分を出口82から回収し、この方法の栄養分の供給にリサイクルして戻す。

【0042】

温度制御ユニット（図示していない）を用いて、溝86中を流れる抽出溶媒のストリームを、任意の目的の温度に設定することができる。マイクロバイオリアクターの場合、これらの流体を約4℃に設定することができる。タンパク質生産の効率を維持し、変性を防ぐためには、低温が必要である。それに加え工業的な応用では、幾つかの精製及び清澄工程がしばしば行われる。追加のユニットを連続して使用することにより、さらに精製する必要がなくなる。

【0043】

温度、pH、栄養分及び酸素濃度の操作のため、制御システム及び検出器を生産過程に埋め込むことができる。マイクロバイオリアクターが使用される場合、細胞の生存率は上記のパラメータについての厳しい制限に依存する。設定点の狭い範囲は、選択した細胞システムに依存するが、各々のユニット間の熱電対、pH検出器、O₂溶解度検出器、及びグルコース検出器を用いることにより維持す

ることができる。これらの測定結果が、熱交換器の要求、 O_2 、 CO_2 、 N_2 及び栄養分の投入を決定する。

【0044】

ユニット中での流体の流れに必要な駆動力を提供するため、ダイヤフラム及びペリスタルティック（蠕動）ポンプを用いることができる。そのようなポンプを熱交換器ユニット中の流れを維持するためにも用いられる。

【0045】

図に説明したマイクロリアクターの多数を並列に配置できるということは本発明の特徴である。具体的には、少なくとも10個のリアクターを並列で作動するように構成することができ、又は、その他の場合には、少なくとも約100、500、1,000、若しくは10,000個のリアクターを並列で作動するように構成することができる。これらのリアクターは、望み通りに集合、分解することができる。

【0046】

互いに着脱可能であるように個別のユニット12、14、16、及び18を構成、配置することができるということは、本発明の別の特徴である。つまり、個別の構成要素の任意の配置を目的の反応のために作成することができる。例えば、図1に関して、加熱／分離ユニット14は必要でない場合がある。つまり、混合ユニット12の出口52は、加熱／分離ユニット14の入口60、又は、加熱／分離ユニットが使用されない場合には反応ユニット16の入口70のいずれにも接続可能である。さらに、構成要素を互いに接続、分離でき、それにより特定の望ましい構成要素を含有するシステム、及び一緒に作動する任意の数のこれら又はその他のシステムを形成できるため、反応器を集合及び分解して、上記のように並列で又は直列で作動する非常に多くの反応器を包含するシステムを生成することが可能となる。様々な並列又は直列の反応器を接続するシステムと同様、反応器の個別の構成要素を接続、分離する設備は、該技術において知られたものから選択することができる。実験チャンバー又は生産設備の技術者により、構成要素を不可逆的に破壊（例えば溶接、切断等）することなく、個別の構成要素が容易に互いに着脱できるように、システムを選択すべきである。反応器の構成要

素間、又は反応器間で接続を容易に付け外しできるようにして並列又は直列反応器を形成するための既知のシステムの例は、オス／メスの相互連結、クリップ、カートリッジハウジングを含有し、構成要素がハウジング、ネジ等の挿入物を備える。

【0047】

当業者は、ここに記したパラメータ全てが例示的な意図であるということ、実際のパラメータは本発明の方法及び装置が使用される特定の応用に依存しているということを認めるであろう。従って、上の実施態様は単に例として表されたのであり、添付の請求項及び均等物の範囲内において、具体的に記載されたのとは別の方法で本発明を実施しようということを理解すべきである。請求項において、“含有する”、“持ち運ぶ”、“有する”等の語は、“含む”と同じ意味を含有するが、それに限られるものではない。

【図面の簡単な説明】

【図1】 図1は、混合、加熱／分散、反応、分離ユニットを含む本発明のマイクロリアクターを拡大図で説明する。

【図2】 図2は、図1のシステムを組み立てられた状態で説明する。

【図3】 図3は、図1のシステムの混合ユニットを説明する。

【図4】 図4は、図1のシステムの加熱／分散ユニットの拡大図である。

【図5】 図5は、図1のシステムの反応チャンバーの拡大図である。

【図6】 図6は、図1のシステムの分離ユニットの拡大図である。

【図1】

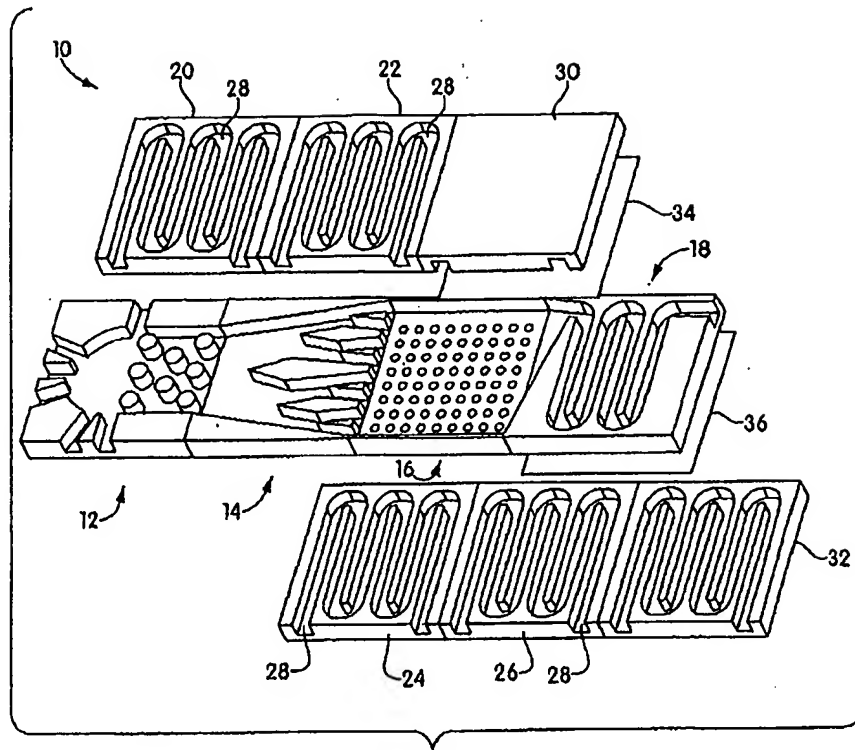


Fig. 1

【図2】

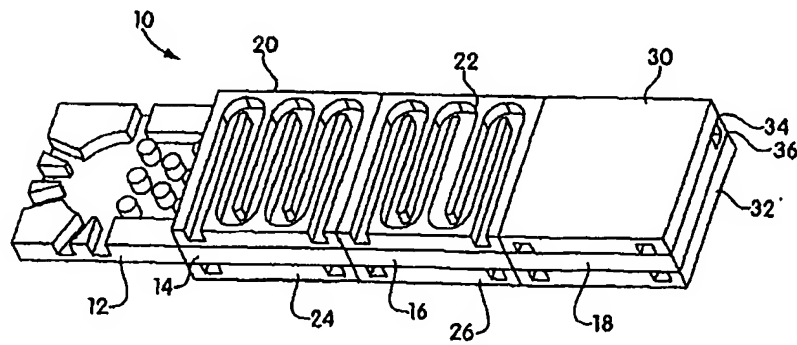


Fig. 2

【図3】

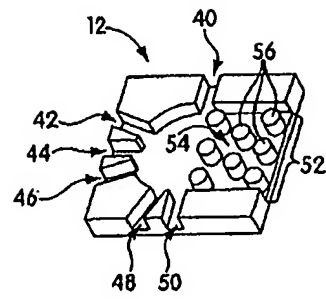


Fig. 3

【図4】

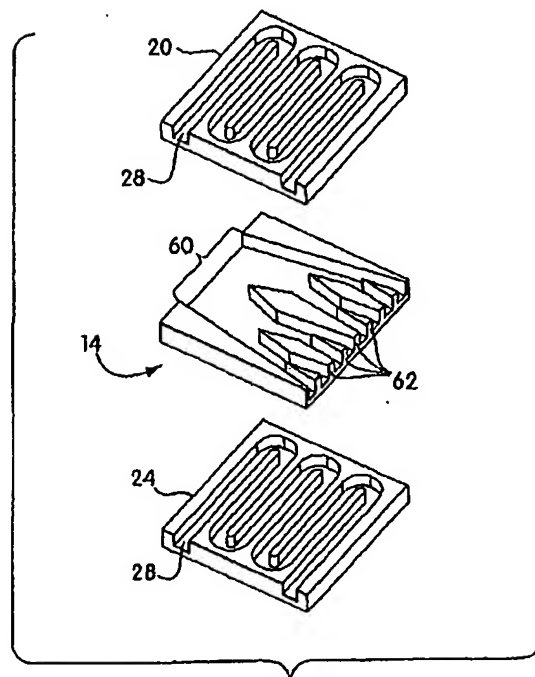


Fig. 4

【図5】

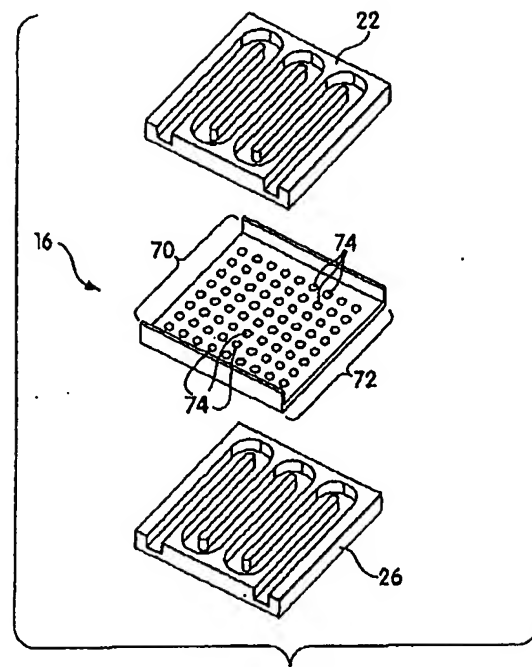


Fig. 5

【図6】

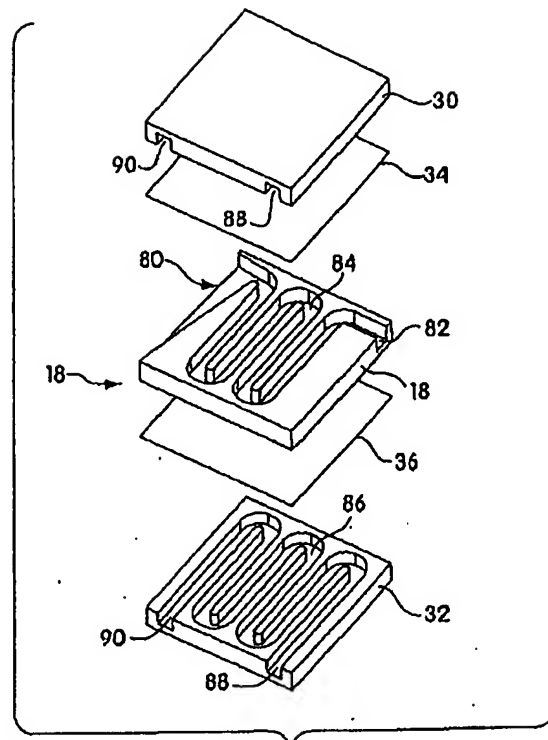


Fig. 6

【手続補正書】特許協力条約第34条補正の翻訳文提出書

【提出日】平成14年3月11日(2002. 3. 11)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】 1ml未満の容積を有するチャンバー、化学的又は生物学的出発物質の供給源に接続可能な上記チャンバーへの入口、及び出発物質を伴う化学的又は生物学的反応の生成物の放出のための上記チャンバーの出口、を包含する反応ユニット；並びに

1リットルより大きな容積を有し、上記反応チャンバーの出口へ接続可能な収集チャンバー；

を備える化学又は生化学反応器。

【請求項2】 反応チャンバーの容積が約100マイクロリットル未満である請求項1の反応器。

【請求項3】 反応チャンバーの容積が約10マイクロリットル未満である請求項1の反応器。

【請求項4】 反応チャンバーの容積が約5マイクロリットル未満である請求項1の反応器。

【請求項5】 反応チャンバーの容積が約1マイクロリットル未満である請求項1の反応器。

【請求項6】 反応ユニットが物体のエッチングされた部分から構成される請求項1の反応器。

【請求項7】 反応ユニットのチャンバーがエッチングされたシリコンから構成される請求項6の反応器。

【請求項8】 収集チャンバーがエッチングされたシリコンから構成される請求項1の反応器。

【請求項9】 反応チャンバーの入口へ流体接続可能な混合ユニットをさらに備える請求項1の反応器。

【請求項10】 反応チャンバーの入口に接続可能な1つの出口、その出口とそれぞれ流体接続する複数の入口、及び複数の入口と1つの出口との間の混合チャンバーを、混合ユニットが包含する請求項9の反応器。

【請求項11】 混合ユニットの混合チャンバーが能動的混合要素を含まない請求項10の反応器。

【請求項12】 混合室が複数の入口を介して供給される複数の反応物流体を合体させ、それらの流体内に乱流を生じさせるように構成、配置され、それにより反応物流体を混合し、反応物流体混合物を混合チャンバーの出口を介して出す、請求項11の反応器。

【請求項13】 混合ユニットが、一本の流体流路をその複数の入口と1つの出口との間に、そしてその流路中を流れる流体を混合するよう構成された複数の障害物を流路中に、包含する請求項12の反応器。

【請求項14】 混合ユニットが反応ユニットに着脱可能である請求項9の反応器。

【請求項15】 混合チャンバーが複数の入口及び1つの出口の間に1リットル未満の容積を有する請求項9の反応器。

【請求項16】 混合チャンバーが複数の入口及び1つの出口の間に10マイクロリットル未満の容積を有する請求項9の反応器。

【請求項17】 入口と、反応チャンバーの入口に接続可能な出口とを有し、かつ反応チャンバーに対して脱着可能である加熱ユニット；をさらに備える請求項1の反応器。

【請求項18】 入口と、反応チャンバーの入口へ流体接続可能な出口とを有し、かつ反応チャンバーに対して脱着可能である加熱ユニット；をさらに備える請求項1の反応器。

【請求項19】 加熱ユニットが1つの入口と、その入口へ流体接続された複数の出口とを包含する請求項18の反応器。

【請求項20】 入口と、反応チャンバーの入口に接続可能な出口とを有し、か

つ反応チャンバーに対して脱着可能である加熱・分散ユニット；をさらに備える請求項1の反応器。

【請求項21】 加熱・分散ユニットが、1つの入口と、その入口に接続された複数の出口とを包含する請求項20の反応器。

【請求項22】 1つの混合チャンバーと接続した複数の入口を有し、その混合チャンバーが1つの出口と接続した混合ユニット；をさらに備え、加熱・分散ユニットの複数の出口が反応器の入口に接続可能であり、かつ加熱・分散ユニットの入口が混合ユニットの出口に接続可能である、請求項21の反応器。

【請求項23】 分散ユニットが、そのユニットから複数の出口を介して出る液体を約30℃の温度に維持するように構成、配置されている請求項18の反応器。

。【請求項24】 反応チャンバーが細胞培養のために構成、配置される請求項1の反応器。

【請求項25】 反応チャンバーが細胞を固定化するため適合された表面を有する請求項24の反応器。

【請求項26】 入口と出口とを有し、その入口が反応チャンバーの出口と接続可能である分離ユニット；をさらに備える請求項1の反応器。

【請求項27】 分離ユニットが反応チャンバーに対して着脱可能である請求項26の反応器。

【請求項28】 分離ユニットが：反応チャンバーの出口へ接続可能な入口；キャリア流体出口；入口をキャリア流体出口と接続する流体路；及び、入口から流体キャリア出口へ流れる流体と接触するように置かれたサイズ選択性膜；を包含する請求項26の反応器。

【請求項29】 入口から流体流通出口へ流れる流体と接するように置かれた第1側面と、生成物抽出溶媒流路を部分的に画定する裏側の第2側面とを有する請求項28の反応器。

【請求項30】 キャリア流体出口が、反応キャリア流体をリサイクルするため回収コンテナに接続可能である請求項28の反応器。

【請求項31】 温度、pH、酸素濃度、又は圧力のセンサーの少なくとも一つ

をさらに備える請求項1の反応器。

【請求項32】 温度、pH、及び酸素濃度各々のセンサーを備える請求項31の反応器。

【請求項33】 互いに着脱可能であり、並列に作動するよう構成、配置される複数の反応チャンバーを包含する請求項1の反応器。

【請求項34】 並列に作動するよう構成された少なくとも10個の反応チャンバーを備える請求項33の反応器。

【請求項35】 並列に作動するよう構成された少なくとも100個の反応チャンバーを備える請求項33の反応器。

【請求項36】 並列に作動するよう構成された少なくとも500個の反応チャンバーを備える請求項33の反応器。

【請求項37】 並列に作動するよう構成された少なくとも1,000個の反応チャンバーを備える請求項33の反応器。

【請求項38】 並列に作動するよう構成された少なくとも10,000個の反応チャンバーを備える請求項33の反応器。

【請求項39】 それぞれが1ml未満の容積を有し、並列に作動できる複数の反応チャンバーで化学的又は生物学的反応を実施し；そして

その反応の生成物を複数の反応チャンバーから同時に、1リットルをこえる容積を有する収集チャンバーへ排出する；

ことを含む方法。

【請求項40】 反応が細胞培養、触媒反応、医薬品の生産、有害化学品の生産、又は戦争用薬剤の化学的無害化の一つである請求項39の方法。

【請求項41】 反応が細胞培養を伴う請求項40の方法。

【請求項42】 フィードストリームを、固定化細胞を渡って通過させ、回収チャンバーでタンパク質である生成物を回収する請求項41の方法。

【請求項43】 少なくとも10個の反応チャンバーで並列に化学的又は生物学的反応を行い；各々の反応チャンバーから回収チャンバーへ生成物を排出する；ことを含む請求項39の方法。

【請求項44】 少なくとも100個の反応チャンバーで並列に化学的又は生物

学的反応を行い；各々の反応チャンバーから回収チャンバーへ生成物を排出する；ことを含む請求項39の方法。

【請求項45】 少なくとも500個の反応チャンバーで並列に化学的又は生物学的反応を行い；各々の反応チャンバーから回収チャンバーへ生成物を排出する；ことを含む請求項39の方法。

【請求項46】 少なくとも1,000個の反応チャンバーで並列に化学的又は生物学的反応を行い；各々の反応チャンバーから回収チャンバーへ生成物を排出する；ことを含む請求項39の方法。

【請求項47】 少なくとも10個の個別の化学又は生化学反応器であって、並列に作動するよう構成、配置され、非並列型の作動状態に分離可能かつ並列での作動のため互いに再取り付け可能であり、各々が10ml未満の容積である反応チャンバーを包含する上記反応器；
を備えた化学又は生化学反応器システム。

【請求項48】 化学又は生化学反応器システムであって：

化学又は生化学的な反応物の複数の供給源に接続可能な複数の入口と、1つの出口とを包含する混合チャンバー；及び

混合チャンバーに脱着可能である反応チャンバーであって、容積が1ml未満であり、混合チャンバーの出口へ着脱可能である上記チャンバーへの入口と、出発物質を伴う化学的又は生物学的反応の生成物の放出のための上記チャンバーの出口とを有する上記反応チャンバー；
を備えた上記システム。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US01/07679
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(7) : B01J 3/00; B01J 19/00, 8/00, 8/04 US CL : Please See Extra Sheet. According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 422/99, 130, 187, 189, 198, 236, 239, 143, 142, 118, 196, 240, 102 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) East and West; key terms: microreactor, mixing chamber, reaction chamber, collection chamber		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 5,639,423 A (NORTHROP et al) 17 June 1997, abstract, column 4 line 49 - column 5 line 9; column 6 line 65-column 8 line 47.	1-10, 12, 14-18, 24-245, 31-32
Y	US 5,674,742 A (NORTHROP et al) 07 October 1997, abstract;; column 1 lines 53-65; column 2 line 36 - column 3 line 4; Description of Preferred Embodiment	1-10, 12, 14-18, 24-25, 31-32
Y	US 5,646,039 A (NORTHROP et al) 08 July 1997, abstract; column 1 lines 52-64, column 2 line 36 - column 3 line 4, Description of Preferred Embodiment	1-10, 12, 14-18, 24-25, 31-32
Y	US 5,856,174 A (LIPSHUTZ et al) 05 January 1999, Summary of Invention, column 16 lines 2 - 65	1-10, 24-26
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* A	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	* Y
* B	document published after the international filing date	* Y
* C	document which may have priority rights or which is cited to establish the prior art of another document or other special reason (as specified)	* Y
* D	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	* Y
* E	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	* Y
* F	document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principles of theory underlying the invention	* Y
* G	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone	* Y
* H	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art	* Y
* I	document member of the same patent family	* Y
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
26 APRIL 2001		08 JUN 2001
Name and mailing address of the ISA/US Communications of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 10231		Authorized officer <i>Carol Reddick</i> BRIAN GORDON
Facsimile No. (703) 305-3230		Telephone No. (703) 308-0661

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International application No.
PCT/US01/07679

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y --- A	US 5,976,472 A (CHATTERJEE et al) 02 November 1999, column 4 lines 47-56, column 5 lines 43 - column 5 line 21, column 7 lines 14-40.	1-10, 12 ----- 17-18
A	US 5,436,129 A (STAPELTON) 25 July 1995, column 2 lines 24-34, column 11 lines 28-32,	1, 24, 25
A	US 5,840,258 A (HYPPANEN) 24 November 1998, abstract, column 1 lines 42-52, column 2 lines 52-64, column 5 line 66- column 6 line 50.	1-38
A	US 5,595,712 A (HARBSTER et al.) 21 January 1997, abstract, column 4 lines 54-63, column 5 lines 6-11 and 54-64	1-38
P, Y	US 6,043,080 A (LIPSHUTZ et al) 28 March 2000, see abstract, column 2, lines 14-65; column 4, lines 28-40; column 13 line 56- column 14 line 29, lines 53-57; column 15, lines 30-42, line 65- column 16 line 6, lines 41-54; column 18, lines 1-20; column 20 line 42-column 21, line 13	1-10, 24-26
P, Y	US 6,171,850 B1 (NAGLE et al.) 09 January 2001, entire document	11-10, 15-17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US01/01679

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

Please See Extra Sheet.

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International search report is restricted to the invention first mentioned in the claims: it is covered by claims Nos.:
1-38

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US01/07679

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER:
US CL :

422/99, 130, 187, 189, 198, 236, 239, 143, 142, 148, 196, 240, 102

BOX II. OBSERVATIONS WHERE UNITY OF INVENTION WAS LACKING
This ISA found multiple inventions as follows:

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be searched, the appropriate additional search fees must be paid.

Group I, claim(s) 1-38, drawn to a chemical or biochemical reactor.
Group II, claim(s) 39-46, drawn to a method of carrying out a chemical or biological reaction.
Group III, claim(s) 47, drawn to a chemical or biochemical reactor system.
Group IV, claim 48, drawn to a chemical or biochemical reactor system.

The inventions listed as Groups I and II do not relate to a single inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons: The method of Group II does not require the use of a reactor that comprises a chamber connectable to a source of a chemical or biological starting material, and an outlet of the chamber for release of a product of a chemical or biological reaction involving the starting material; and a collection chamber connectable to the outlet of the reaction chamber.

The apparatus of Groups I and IV do not comprise a plurality of reaction chambers operable in parallel as that of the method of Group II.

The apparatus of Group I, method of Group II, and system of IV do not comprise at least ten individualized chemical or biochemical reactors constructed and arranged for operation in parallel, and separable to a non-parallel operative state and reattachable to each other for operation in parallel.

フロントページの続き

(51)Int. Cl. ⁷	識別記号	FI	フィコード (参考)
B 8 1 B 7/04		B 8 1 B 7/04	
C 1 2 P 1/00		C 1 2 P 1/00	
	21/00		B
G 0 1 N 33/53		G 0 1 N 33/53	M
	37/00		1 0 1
	1 0 1		
(81)指定国	EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW		
Fターム(参考)	4B029 AA02 AA08 AA12 AA21 AA27 BB01 BB16 CC01 CC02 CC03 CC08 DA03 DB19 DD06 DF01 DF02 DF04 DF07 DG01 DG06 DG08 4B064 AG01 CA01 CA21 CC01 CC22 4C075 AA02 AA37 AA39 AA65 BA10 BB05 BD07 CA02 CA03 CA54 CA56 DA02 DA18 EA02 EA05 EB01 EC06 EC09 EC26 FA05 FB01 FB04 FB06		